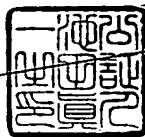


認 証

囑託人西淳子は、本公証人の面前で、別添文書に署名した。



CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

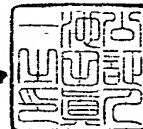
よって、これを認証する。

平成16年 12 月 7 日、本公証人役場において  
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場

東京法務局所属

公 証 人  
Notary

池田真一  
MAKAZU IKEDA



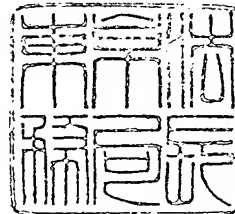
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、  
真実のものであることを証明する。

平成16年 12 月 7 日

東京法務局長

石井政治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

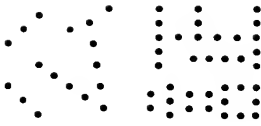
1. Country: JAPAN  
This public document
2. has been signed by **MAKAZU IKEDA**
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of **MAKAZU IKEDA**  
Certified
5. at Tokyo
6. **DEC - 7 2004**
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 04- № 001819
9. Seal/stamp:
10. Signature



*S. Hagiwara*

Shinichi HAGIWARA  
For the Minister for Foreign Affairs

BEST AVAILABLE COPY



Translator's Declaration

I, Junko NISHI residing at 17-31-501, Todaijima 1-chome, Urayasu-shi, Chiba, 279-0001, Japan, do hereby solemnly and sincerely declare:

1. That I am well acquainted with the Japanese and English languages, and
2. That the attached English document is a true, correct and full translation into the English language of the certification page, patent application, claims, specification and abstract of Japanese patent application No. 11-247115 filed on September 1, 1999, the priority document, a copy of which is hereto attached;

And I make this solemn declaration conscientiously believing the same to be true and correct.

on the date of December 7, 2004

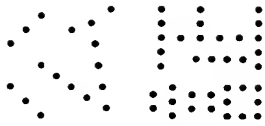
Junko Nishi

Junko NISHI

This is to certify that this document  
was subscribed before me by the above-named  
person(s) on this day. DEC - 7 2004



Makazu Ikeda  
MAKAZU IKEDA  
NOTARY



Patent Office  
Japanese Government

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this office.

Date of Application: September 1, 1999

Application Number: patent application No. 11-247115

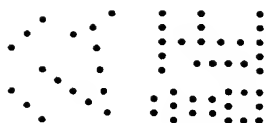
Applicant(s): Eisai Co., Ltd.

dated September 18, 2000

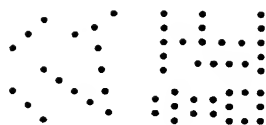
Commissioner,  
Patent Office

Mr. Kozo OIKAWA

Shusho No.  
Shushotoku 2000-3073639



[Designation of the Document]	Patent Application	
[Reference Number]	EP99NC0901	
[Application Date]	September 1, 1999	
[Addressee]	Commissioner of the Patent Office	
[IPC]	C07D211/32	
[Inventor]		
[Address or Residence]	4-5-87, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki	
[Name]	Yoichi IIMURA	
[Inventor]		
[Address or Residence]	6-18-7, Kinunodai, Yawaramura, Tsukuba-gun, Ibaraki	
[Name]	Takashi KOSASA	
[Applicant]		
[Identification Number]	000000217	
[Name]	Eisai Co., Ltd.	
[Representative]	Haruo NAITO	
[Designaton of the Payment]		
[Number of the Deposit]	004983	
[Amount of the Payment]	21,000yen	
[List of the Exhibit]		
[Name of the Subject]	Specification	1
[Name of the Subject]	Abstract	1
[Request of the proof]	yes	



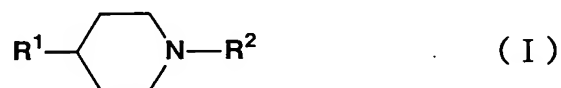
[Designation of the Document] Specification

[Title of the Invention] 4-Substituted piperidine compound

[Patent Claims]

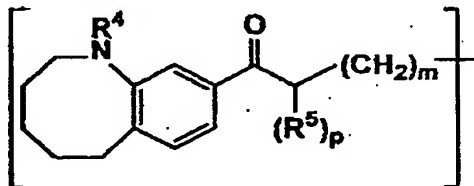
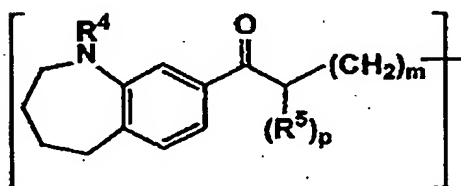
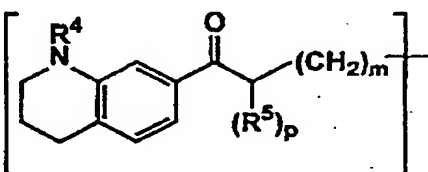
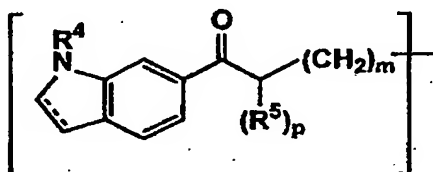
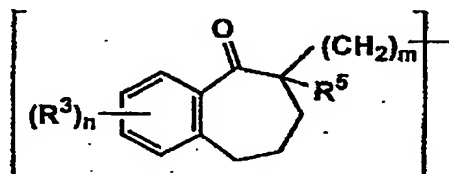
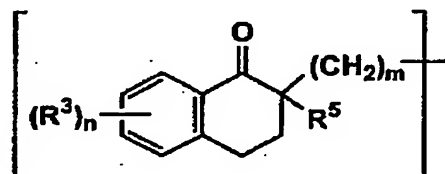
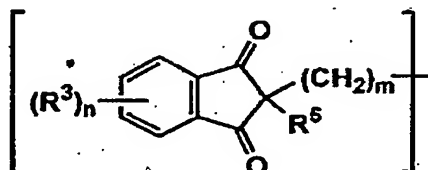
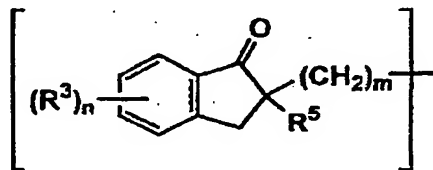
[Claim 1] A 4-substituted piperidine compound (I) represented by the following formula or a pharmacologically acceptable salt thereof.

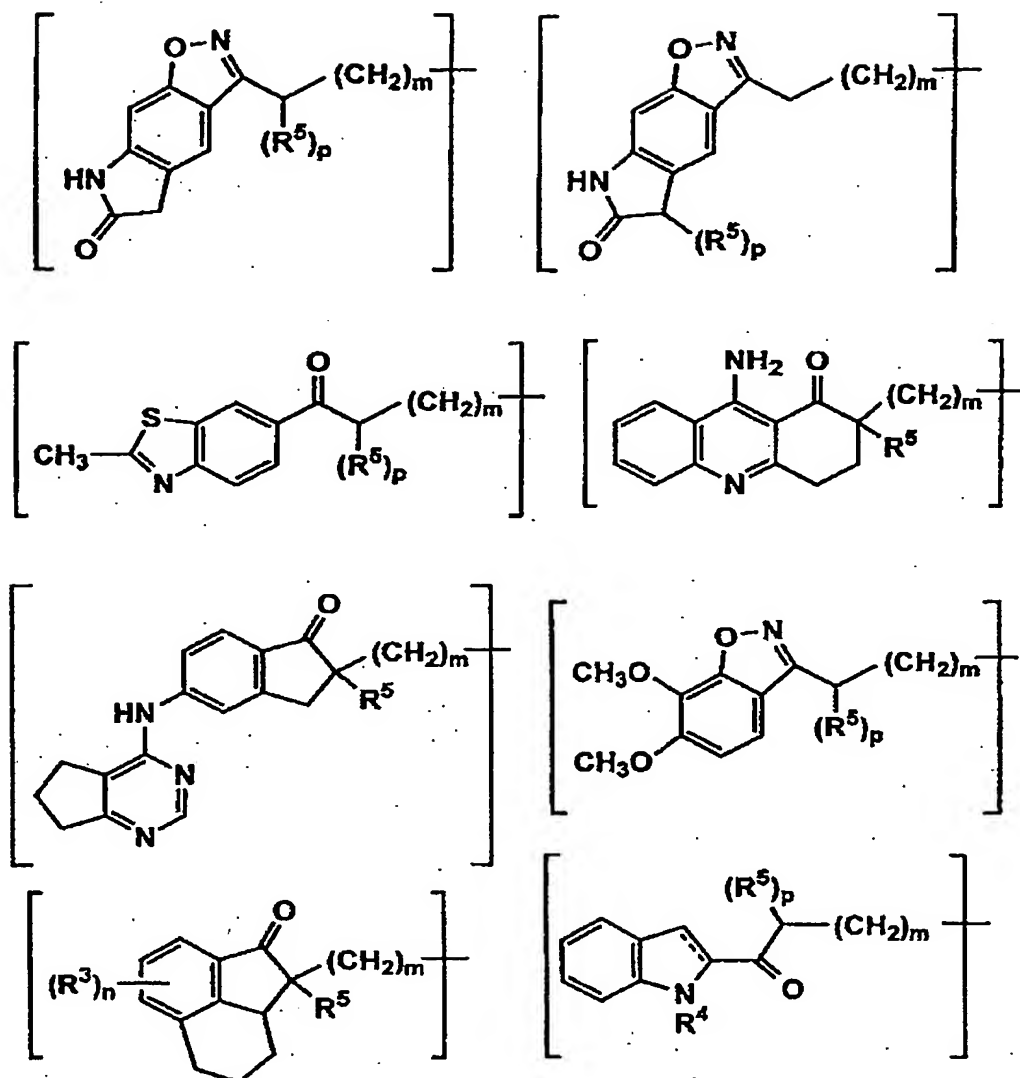
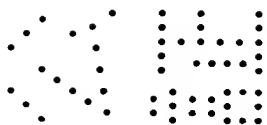
[Chemical Formula 1]



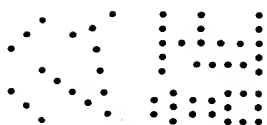
{In the formula, R<sup>1</sup> means a group selected from the following substituents:

[Chemical Formula 2]





[wherein (R<sup>3</sup>)s are the same as or different from each other and each represents hydrogen atom, a halogen atom, hydroxyl group, a lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkoxyalkoxy group, a halogeno lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group, a cyano lower alkyl group, an amino lower alkyl group, a halogeno lower alkoxy group, a hydroxy lower alkoxy group, a cyano lower alkoxy group, a lower acyl group, nitro group, an optionally substituted amino group, an



optionally substituted carbamoyl group, mercapto group or a lower thioalkoxy group;

$R^4$  means hydrogen atom or a lower alkyl group;

$R^5$  represents a halogen atom (provided that fluorine is excluded), hydroxyl group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, cyano group, a halogeno lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group, a cyano lower alkyl group, an amino lower alkyl group, nitro group, an azido group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, an optionally substituted carboxyl group, mercapto group or a lower thioalkoxy group;

the bound represented by the following formula:

[Chemical Formula 3]

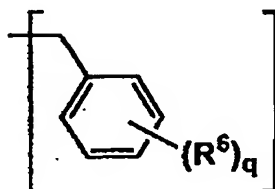
---

means a single bond or double bond; and

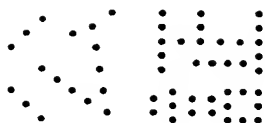
$m$  means 0 or an integer from 1 to 6 and  $p$  means 1 or 2, respectively]; and

$R^2$  means a lower cycloalkylmethyl, a 2,2-(alkylenedioxy)ethyl or a group represented by the following formula:

[Chemical Formula 4]



(wherein  $(R^6)$ s are the same as or different from each other and



each represents hydrogen, a halogen atom, hydroxyl group, a lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkoxyalkoxy group, an aryloxy group, an aralkyloxy group, a halogeno lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group, a cyano lower alkyl group, a halogeno lower alkoxy group, a hydroxy lower alkoxy group, a cyano lower alkoxy group, a lower acyl group, cyano group, nitro group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, mercapto group or a lower thioalkoxy group, and two R<sup>6</sup>s may together form an aliphatic ring, an aromatic ring, a heterocyclic ring or an alkylenedioxy ring); and q means 0 or an integer from 1 to 5}.

[Claim 2] The 4-substituted piperidine compound (I) as claimed in Claim 1 or a pharmacologically acceptable salt thereof, which is the one selected from the following compounds:

(1) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-chloro-1-indanon)-1-yl]methylpiperidine,

(2) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-bromo-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,

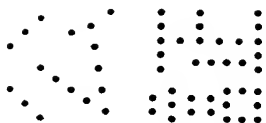
(3) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-iodo-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,

(4) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-hydroxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,

(5) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-methyl-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,

(6) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-ethyl-1-indanon)-2-





yl)methylpiperidine,

(7) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-azido-1-indanon)-2-

yl)methylpiperidine,

(8) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-amino-1-indanon)-2-

yl)methylpiperidine,

(9) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-methylamino-1-indanon)-2-

yl)methylpiperidine,

(10) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-dimethylamino-1-indanon)-

2-yl)methylpiperidine,

(11) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-acetamide-1-indanon)-2-

yl)methylpiperidine,

(12) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-methanesulfonamide-1-

indanon)-2-yl)methylpiperidine,

(13) 3-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-chloro-1-(2,3,4,5-

tetrahydro-1H-1-benzoazepin-8-yl)-1-propanone,

(14) 3-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2,2-dichloro-1-(2,3,4,5-

tetrahydro-1H-1-benzoazepin-8-yl)-1-propanone,

(15) 5,7-dihydro-3-{1-chloro-2-[(1-(phenylmethyl)-4-

piperidinyl)ethyl]-6H-pyrrolo[4,5-f]-1,2-benzisooxazol-6-

one,

(16) 5,7-dihydro-3-{1,1-dichloro-2-[(1-(phenylmethyl)-4-

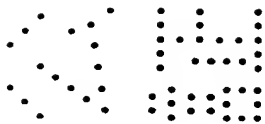
piperidinyl)ethyl]-6H-pyrrolo[4,5-f]-1,2-benzisooxazol-6-

one,

(17) 1-(2-methyl-6-benzothiazolyl)-3-[1-(phenylmethyl)-4-

piperidinyl]-2-chloro-1-propanone, and

(18) 1-(2-methyl-6-benzothiazolyl)-3-[1-(phenylmethyl)-4-



piperidiny1]-2,2-dichloro-1-propanone.

[Claim 3] An acetylcholinesterase inhibitor comprising the 4-substituted piperidine compound (I) as claimed in Claim 1 or 2, or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

[Claim 4] An agent for preventing, treating or improving various types of senile dementia, cerebrovascular dementia or attention deficit hyperactivity disorder, which comprises the 4-substituted piperidine compound as claimed in Claim 1 or 2, or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

[Claim 5] The preventing, treating or improving agent as claimed in Claim 4, in which the various types of senile dementia is Alzheimer-type senile dementia.

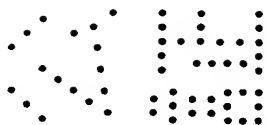
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

The present invention relates to a novel compound which is useful as a medicament, specifically as an acetylcholinesterase inhibitor, and more specifically as an agent for preventing, treating or improving various types of senile dementia, cerebrovascular dementia or attention deficit hyperactivity disorder, and which is an agent for preventing, treating or improving Alzheimer-type senile dementia specifically as the various types of senile dementia.

[0002]



### [Prior Art]

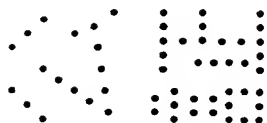
With a rapidly increasing population of the older generation, it is strongly desired to establish a method of treating senile dementia such as Alzheimer-type senile dementia, cerebrovascular dementia and attention deficit hyperactivity disorder.

Development of treating agents for these diseases has been studied from various points of view, and in a prominent point of view, development of acetylcholine precursors and acetylcholinesterase inhibitors is proposed because these diseases are accompanied by a reduction in cholinergic functions in the brain, and actually, such compounds are clinically applied. As the typical acetylcholinesterase inhibitors, donepezil hydrochloride (1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine hydrochloride), rivastigmine (3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate), metrifonate (dimethyl (2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)phosphate), tacrine hydrochloride (1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamine), galanthamine hydrobromide, neostigmine, physostigmine etc. may be proposed.

### [0003]

#### [Problem to be Solved by the Invention]

However, among these medicaments, donepezil hydrochloride is only the compound that is confirmed to have a pharmaceutical effect on the diseases in actual clinical application and is recognized to have satisfactory usefulness from the viewpoint



of side effects and frequency of administration. The other medicaments have some drawbacks such as poor effects, undesirable side effects, necessity for frequent administration per day, and limited use in an injection because of their inapplicability to oral administration. Therefore, there is no or little choice but to choose donepezil hydrochloride at present.

[0004]

Donepezil hydrochloride is an excellent medicine as described above. However, it is needless to say that an acetylcholinesterase inhibitor that exhibits more excellent effect, if available, will offer a wider choice of options in selecting medicines in clinical fields and be more preferable.

[0005]

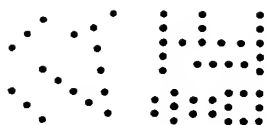
[Means for Solving the Problem]

Therefore, the present inventors have made intensive research for various compounds over the years in order to develop medicines having more excellent effects and higher safety.

As a result, they have found that a novel 4-substituted piperidine compound (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof can achieve the intended object, and have accomplished the present invention.

[0006]

Accordingly, an object of the present invention is to provide a novel compound which is useful as a medicament,



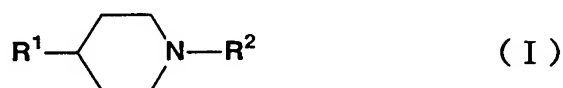
specifically as an acetylcholinesterase inhibitor, and more specifically as an agent for preventing, treating or improving various types of senile dementia, cerebrovascular dementia or attention deficit hyperactivity disorder, and as an agent for preventing, treating or improving Alzheimer-type senile dementia specifically as the various types of senile dementia, and to provide a process for producing it.

[0007]

Herein, the 4-substituted piperidine compound (I) according to the present invention is represented by the following formula (I):

[0008]

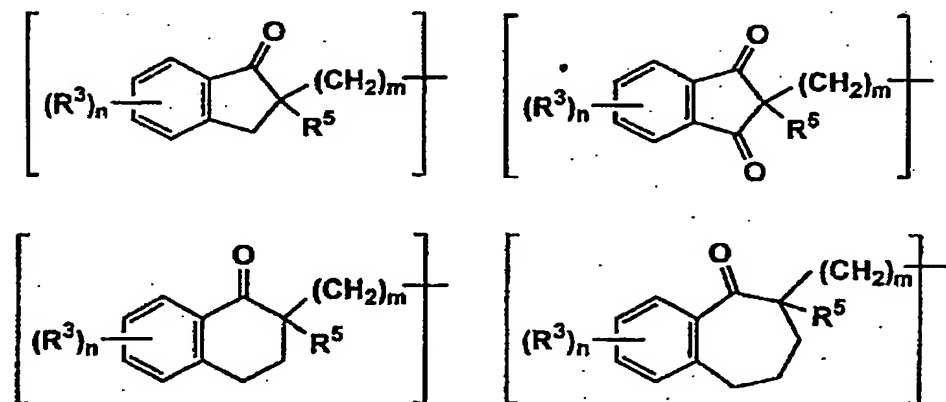
[Chemical Formula 5]

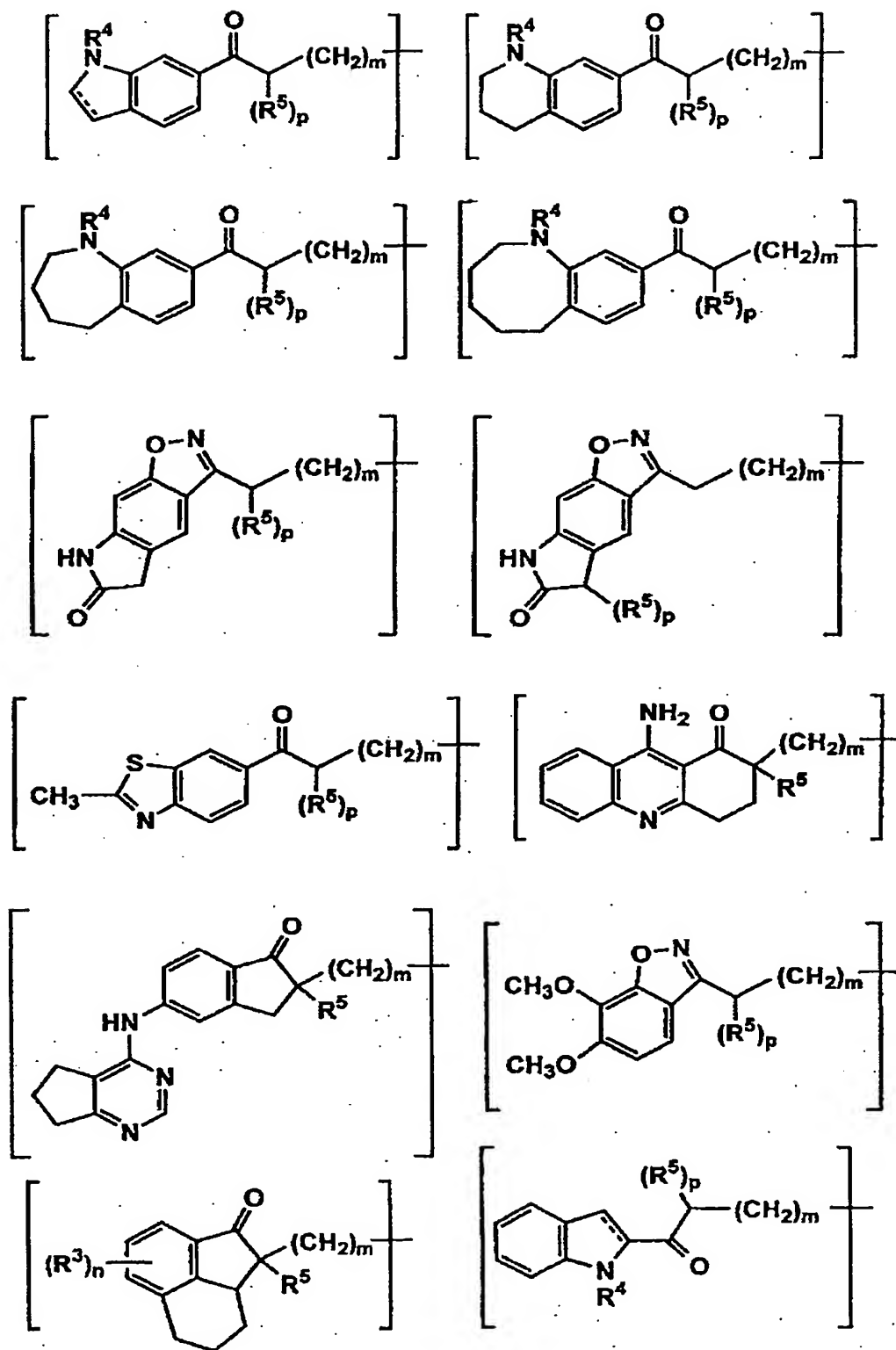
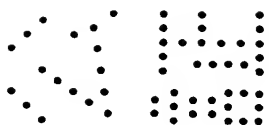


[0009] - [0015]

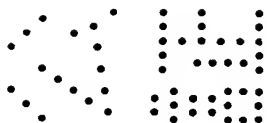
In the formula, R¹ means a group selected from the following substituents.

[Chemical Formula 6]





(wherein R<sup>3</sup>s are the same as or different from each other and



each means hydrogen atom, a halogen atom, hydroxyl group, a lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkoxyalkoxy group, a halogeno lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group, a cyano lower alkyl group, an amino lower alkyl group, a halogeno lower alkoxy group, a hydroxy lower alkoxy group, a cyano lower alkoxy group, a lower acyl group, nitro group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, mercapto group or a lower thioalkoxy group;

$R^4$  represents hydrogen atom or a lower alkyl group;

$R^5$  represents a halogen atom (provided that fluorine is excluded), hydroxyl group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, cyano group, a halogeno lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group, a cyano lower alkyl group, an amino lower alkyl group, nitro group, an azide group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, an optionally substituted carboxyl group, mercapto group or a lower thioalkoxy group; the bond represented by the following formula:

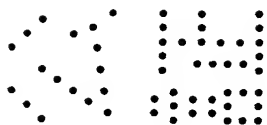
[Chemical Formula 7]

— — —

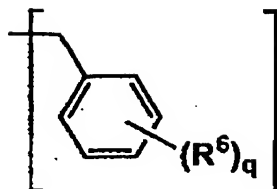
means a single bond or double bond;

$m$  means 0 or an integer from 1 to 6 and  $p$  means 1 or 2, respectively); and

$R^2$  is a lower cycloalkylmethyl, a 2,2-(alkylenedioxy)ethyl or a group represented by the following formula:



[Chemical Formula 8]



(wherein  $R^6$ 's are the same as or different from each other and each represents hydrogen, a halogen atom, hydroxyl group, a lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkoxyalkoxy group, an aryloxy group, an aralkyloxy group, a halogeno lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group, a cyano lower alkyl group, a halogeno lower alkoxy group, a hydroxy lower alkoxy group, a cyano lower alkoxy group, a lower acyl group, cyano group, nitro group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted carbamoyl group, mercapto group or a lower thioalkoxy group, and two  $R^6$ 's may together form an aliphatic ring, an aromatic ring, a heterocyclic ring or an alkylenedioxy ring; and  $q$  means 0 or an integer from 1 to 5).

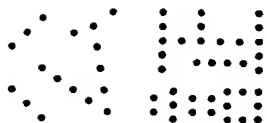
## [0016]

In the above definition, the "halogen atom" specifically means, for example, fluorine, chlorine, bromine or iodine, provided that fluorine is excluded in the definition of  $R^5$ .

## [0017]

The "lower alkyl group" means an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, and the specific examples thereof include linear or branched alkyl groups such as methyl group, ethyl group,





n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, neopentyl group, hexyl group, 1-methylpropyl group, 1-methylbutyl group and 2-methylbutyl group.

#### [0018]

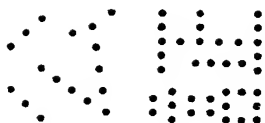
The "lower cycloalkyl group" means a cyclic alkyl group having 3 to 8 carbon atoms, and the specific examples thereof include cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group and cyclooctyl group.

#### [0019]

The lower cycloalkylmethyl group means a group in which the above-mentioned lower cycloalkyl group is bound to a methyl group, and specifically includes, for example, cyclopropylmethyl group, cyclobutylmethyl group, cyclopentylmethyl group, cyclohexylmethyl group, cycloheptylmethyl group, cyclooctylmethyl group and the like. Among these, cyclohexylmethyl group is more preferred.

#### [0020]

The 2,2-(alkylenedioxy)ethyl group means a group (acetal group) in which the terminal carbon atom of the ethyl group is substituted with a cyclic alkylenedioxy group, and specifically includes, for example, 2,2-(ethylenedioxy)ethyl group (also known as (1,3-dioxolan-2-yl)methyl group), 2,2-(propylenedioxy)ethyl group (also known as (1,3-dioxane-2-yl)methyl group), 2,2-(butylenedioxy)ethyl group (also known as (1,3-dioxepan-2-yl)methyl group) etc. Among these, 2,2-



(ethylenedioxy)ethyl group is more preferred.

#### [0021]

The lower alkoxy group means a group in which the above-mentioned lower alkyl group is bound to oxygen atom, and specifically includes linear or branched alkoxy groups such as methoxy group, ethoxy group, n-propoxy group, i-propoxy group, n-butoxy group, i-butoxy group, t-butoxy group, pentyloxy group and hexyloxy group.

#### [0022]

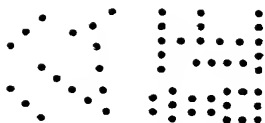
The lower alkoxyalkoxy group means a group in which a lower alkoxy group is further bound to the above-mentioned lower alkoxy group, and specifically includes, for example, methoxymethoxy group, methoxyethoxy group, methoxypropoxy group, ethoxymethoxy group, ethoxyethoxy group, ethoxypropoxy group, propoxypropoxy group etc.

#### [0023]

The aryloxy group means a group in which the group derived from an aromatic hydrocarbon is bound to oxygen atom, and specifically includes, for example, phenoxy group, naphthyloxy group etc.

#### [0024]

The aralkyloxy group means a group in which the group derived from an aromatic hydrocarbon is bound to a lower alkyl group, and the resulting product is further bound to oxygen atom. Specifically, for example, benzyloxy group, phenylethoxy group, phenylpropoxy group, naphthylmethoxy group etc. may be



proposed.

[0025]

The halogeno lower alkyl group means a group in which one or more halogen atoms which may be the same as or different from each other are bound to the above-mentioned lower alkyl group. Specifically, for example, chloromethyl group, dichloromethyl group, trichloromethyl group, fluoromethyl group, difluoromethyl group, trifluoromethyl group, fluoroethyl group, difluoroethyl group, trifluoroethyl group etc. may be proposed.

[0026]

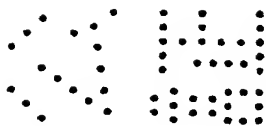
The hydroxy lower alkyl group means a group in which one or more hydroxyl groups are bound to the above-mentioned lower alkyl group. Specifically, for example, hydroxymethyl group, hydroxyethyl group, 2,3-dihydroxypropyl group etc. may be proposed.

[0027]

The cyano lower alkyl group means a group in which one or more cyano groups are bound to the above-mentioned alkyl group. Specifically, for example, cyanomethyl group, cyanoethyl group, cyanopropyl group etc. may be proposed.

[0028]

The halogeno lower alkoxy group means a group in which the above-mentioned halogeno lower alkyl group is bound to oxygen atom; the hydroxy lower alkoxy group means a group in which the above-mentioned hydroxy lower alkyl group is bound to oxygen



atom; and the cyano lower alkoxy group means a group in which the above-mentioned cyano lower alkyl group is bound to oxygen atom, respectively.

#### [0029]

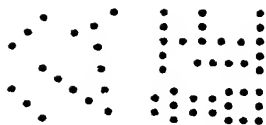
The lower acyl group means a linear or branched acyl group derived from a fatty acid having 1 to 6 carbon atoms and specifically includes, for example, formyl group, acetyl group, propionyl group, butyryl group, isobutyryl group, valeryl group, isovaleryl group, pivaloyl group, hexanoyl group etc.

#### [0030]

The optionally substituted amino group means an amino group of which the nitrogen atom may be substituted with a lower alkyl group, a lower acyl group, a sulfonic acid residue etc., and a cyclic amino group is also included. Specifically, for example, amino group ( $-\text{NH}_2$ ), methylamino group ( $-\text{NHCH}_3$ ), dimethylamino group ( $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), pyrrolidinyl group, pyrazolinyl group, piperidyl group, piperazinyl group, acetamide group ( $\text{CH}_3\text{CONH}-$ ), propionamide group ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{CONH}-$ ), methanesulfonylamide group ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ ), ethanesulfonylamide group ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}-$ ), toluenesulfonylamide group ( $\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CONH}-$ ), N-methylacetamide group ( $\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)-$ ) etc. may be proposed.

#### [0031]

The optionally substituted carbamoyl group means a carbamoyl group of which the nitrogen atom may be substituted with a lower alkyl group etc., and a group derived from the amide group of a cyclic amine is also included. Specifically, for



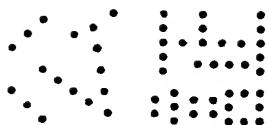
example, carbamoyl group ( $-\text{CONH}_2$ ), N-methylcarbamoyl group ( $-\text{CONHCH}_3$ ), N,N-dimethylcarbamoyl group ( $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ), N-ethylcarbamoyl group ( $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$ ), N,N-diethylcarbamoyl group ( $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ), N-methyl-N-ethylcarbamoyl group ( $-\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ ), pyrrolidinylcarbonyl group, pyrazolinylcarbonyl group, piperidylcarbonyl group, piperazinylcarbonyl group etc. may be proposed.

[0032]

The lower thioalkoxy group means a group in which the above-mentioned lower alkyl group is bound to sulfur atom, and specifically includes, for example, methylthio group ( $-\text{SCH}_3$ ), ethylthio group ( $-\text{SC}_2\text{H}_5$ ) etc.

[0033]

Further, as the specific examples of the aliphatic ring formed by two  $\text{R}^6$ 's, cyclopentane ring, cyclohexane ring, cycloheptane ring, cyclooctane ring etc.; as the specific examples of the aromatic ring formed, benzene ring etc.; as the specific examples of the heterocyclic ring formed, furan ring, thiophene ring, pyrrole ring, imidazole ring, oxazole ring, thiazole ring, triazole ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, tetrahydrofuran ring, tetrahydropyran ring, dioxane ring, dioxolan ring, piperidine ring, piperazine ring, morpholine ring, thiomorpholine ring etc.; and as the specific examples of the alkylenedioxy ring formed, methylenedioxy group, ethylenedioxy group, propylenedioxy group etc., may be proposed, respectively.



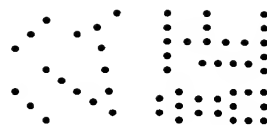
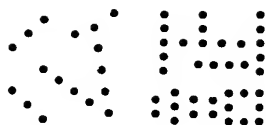
[0034]

The lower alkoxy carbonyl group means a group in which the above-mentioned lower alkoxy group bound to a carbonyl group, and specifically includes, for example, methoxycarbonyl group ( $-\text{COOCH}_3$ ), ethoxycarbonyl group ( $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ) etc.

[0035]

More specifically as the 4-substituted piperidine compound (I), for example, the following compounds may be proposed. Though, the present invention is not limited to them.

- (1) 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-chloro-1-indanon)-1-yl]methylpiperidine,
- (2) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-bromo-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,
- (3) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-iodo-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,
- (4) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-hydroxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,
- (5) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-methyl-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,
- (6) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-ethyl-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,
- (7) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-azido-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,
- (8) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-amino-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine,
- (9) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-methylamino-1-indanon)-2-



yl)methylpiperidine,

(10) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-dimethylamino-1-indanon)-2-yl)methylpiperidine,

(11) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-acetamido-1-indanon)-2-yl)methylpiperidine,

(12) 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-methanesulfonamido-1-indanon)-2-yl)methylpiperidine,

(13) 3-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-chloro-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzoazepin-8-yl)-1-propanone,

(14) 3-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2,2-dichloro-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzoazepin-8-yl)-1-propanone,

(15) 5,7-dihydro-3-{1-chloro-2-[(1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl)ethyl]-6H-pyrrolo[4,5-f]-1,2-benzisoxazol-6-one,

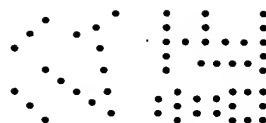
(16) 5,7-dihydro-3-{1,1-dichloro-2-[(1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl)ethyl]-6H-pyrrolo[4,5-f]-1,2-benzisoxazol-6-one,

(17) 1-(2-methyl-6-benzothiazolyl)-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2-chloro-1-propanone, and

(18) 1-(2-methyl-6-benzothiazolyl)-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,2-dichloro-1-propanone.

[0036]

The compound of the present invention may have an asymmetric carbon atom in the molecule and hence there may be optically active forms or racemic form. In the present invention compounds are not limited but include both of them.



Further, it may be a hydrate as well as an anhydride, and is not limited.

[0037]

The pharmacologically acceptable salt as referred to in the present invention is not particularly limited as far as it forms an addition salt together with the compound of the present invention. Specifically, mineral acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate, nitrate and phosphate; organic acid salts such as oxalate, maleate and fumarate; sulfonic acid salts such as methanesulfonate, benzenesulfonate and toluenesulfonate may be proposed. Among these, hydrochloride and oxalate are more preferred.

[0038]

In the case where optically active forms of the compounds of the present invention are needed, they can be obtained by any of the following methods:

- 1) a method using an optically active reagent (asymmetric synthesis); and
- 2) a method performing optical resolution of racemic form.

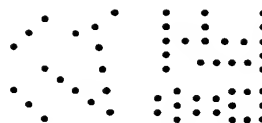
[0039]

Subsequently, to describe the present invention in detail, Examples are shown below, however, it is needless to say that the process for producing the compound of the present invention is not limited to them.

[0040]

Example 1: 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-chloro-1-indanon)-

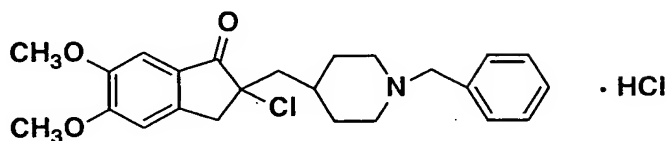




2-yl]methylpiperidine hydrochloride

[0041]

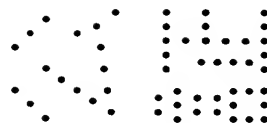
[Chemical Formula 9]



[0042]

The following reaction was performed in nitrogen atmosphere.

In 10 ml of tetrahydrofuran (THF) was dissolved 0.25 g (0.66 mmol) of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine obtained in accordance with Example 4 of JP-A 1-79151. After cooling to  $-78^{\circ}\text{C}$ , 0.99 ml (0.99 mmol) of a 1.0 M-lithium bis(trimethylsilyl)amide/THF solution was added therein. After elevating the temperature from  $-78^{\circ}\text{C}$  to  $-10^{\circ}\text{C}$  over 30 minutes, the solution was again cooled down to  $-78^{\circ}\text{C}$  and 0.13 g of a (0.97 mmol) N-chlorosuccinimide/THF (2 ml) solution and 0.5 ml of hexamethylphosphoramide (HMPA) were added thereto. After gradually elevating the temperature from  $-78^{\circ}\text{C}$  to room temperature and stirring for 2 hours, an aqueous saturated ammonium solution (50 ml) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with 50 ml of brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and then evaporated. The residue was purified by NH-silica gel column chromatography (n-hexane/ethyl acetate system) and then by preparative thin layer chromatography (methylene



chloride/methanol system), to give 0.17 g (62%) of a free form of the title compound as a pale yellow oil.

The oil was converted into a hydrochloride by a conventional method and recrystallized from ethanol/t-butyl methyl ether, to give the title compound as pale yellow crystals.

Melting point: 202 to 204°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz: CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.66-2.28 (7H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 3.37-3.53 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.13 (2H, dd, J = 13.2Hz, J = 25.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.42-7.47 (3H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 12.42 (1H, bs).

ESI-MS; m/z = 414 (M+H<sup>+</sup>).

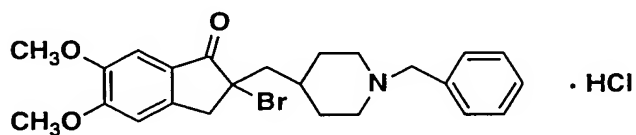
[0043]

Example 2

1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-bromo-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine hydrochloride

[0044]

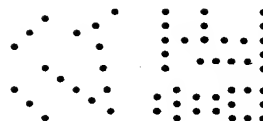
[Chemical Formula 10]



[0045]

The following reaction was performed in nitrogen atmosphere.

In 10 ml of THF was dissolved 0.25 g (0.66 mmol) of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine.



After cooling to  $-78^{\circ}\text{C}$ , 0.99 ml (0.99 mmol) of a 1.0 M-lithium bis(trimethylsilyl)amide/THF solution was added thereto. After elevating the temperature from  $-78^{\circ}\text{C}$  to  $-10^{\circ}\text{C}$  over 30 minutes, the solution was again cooled down to  $-78^{\circ}\text{C}$  and bromine (0.051 ml, 1.00 mmol)/THF (2 ml) solution was added thereto. After gradually elevating the temperature from  $-78^{\circ}\text{C}$  to room temperature and stirring overnight, an aqueous saturated ammonium chloride solution (50 ml) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and then evaporated. The residue was purified by NH-silica gel column chromatography (n-hexane/ethyl acetate system) and then by preparative thin layer chromatography (methylene chloride/methanol system), to give 0.071 g (24%) of a free form of the title compound as a pale yellow oil.

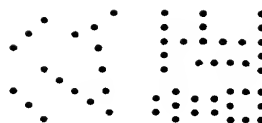
It was converted into a hydrochloride by a conventional method and recrystallized from ethanol/t-butyl methyl ether, to give the titled compound as pale yellow crystals.

Melting point:  $164$  to  $165^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.74 (1H, dd,  $J = 6.4\text{Hz}$ ,  $J = 14.8\text{Hz}$ ), 1.89 (1H, d,  $J = 13.2\text{Hz}$ ), 2.04-2.28 (4H, m), 2.33 (1H, d,  $J = 14.8\text{Hz}$ ), 2.65-2.80 (2H, m), 3.42-3.68 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.13-4.26 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.45 (3H, bs), 7.58-7.66 (2H, m), 12.05 (1H, bs).

ESI-MS;  $m/z = 458$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0046]

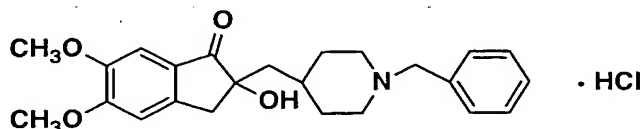


## Example 3

1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-hydroxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine hydrochloride

[0047]

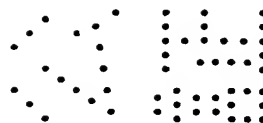
[Chemical Formula 11]



[0048]

The following reaction was performed in nitrogen atmosphere.

In 10 ml of THF was dissolved (0.25 g, 0.66 mmol) of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine. After cooling to  $-78^{\circ}\text{C}$ , 0.99 ml (0.99 mmol) of a 1.0 M-lithium bis(trimethylsilyl)amide/THF solution was added thereto. After elevating the temperature from  $-78^{\circ}\text{C}$  to  $-10^{\circ}\text{C}$  over 30 minutes, the solution was again cooled down to  $-78^{\circ}\text{C}$  and 0.02 g (0.96mmol) - (10-camphorsulfonyl)oxaziridin/THF (2 ml) solution was added thereto. After gradually elevating the temperature from  $-78^{\circ}\text{C}$  to room temperature and stirring for 4 hours, an aqueous saturated ammonium chloride solution (50 ml) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and then evaporated. The residue was purified by NH-silica gel column chromatography (n-hexane/ethyl acetate system), to give 0.26 g (quantitative amount) of a free form



of the title compound as a pale yellow oil.

It was converted into a hydrochloride by a conventional method and solidified by using diethyl ether, to give the title compound as a pale yellow amorphous.

$^1\text{H-NMR}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.56-2.20 (7H, m), 2.58-2.74 (2H, m), 3.06-3.50 (5H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.14 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.42 (3H, bs), 7.60 (2H, bs), 12.04 (1H, bs).

ESI-MS;  $m/z$  = 396 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

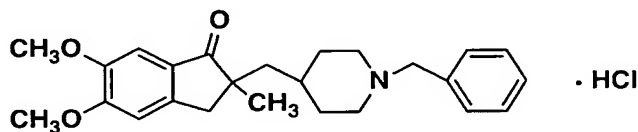
[0049]

Example 4

Synthesis of 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-methyl-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine hydrochloride

[0050]

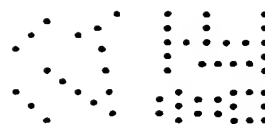
[Chemical Formula 12]



[0051]

The following reaction was performed in nitrogen atmosphere.

In 10 ml of THF was dissolved 0.25 g (0.66 mmol) of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine. After cooling to  $-78^\circ\text{C}$ , 0.99 ml (0.99 mmol) of a 1.0 M-lithium bis(trimethylsilyl)amide/THF solution was added thereto. After elevating the temperature from  $-78^\circ\text{C}$  to  $-10^\circ\text{C}$  over 30



minutes, the solution was again cooled down to  $-78^{\circ}\text{C}$  and 0.062ml (0.99 mmol) of iodomethane was added thereto. After gradually elevating the temperature from  $-78^{\circ}\text{C}$  to room temperature and stirring for 4 hours, an aqueous saturated ammonium chloride solution (50 ml) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and then evaporated. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (methylene chloride/methanol system), to give 0.16 g (62%) of a free form of the title compound as a pale yellow oil.

It was converted into a hydrochloride by a conventional method and recrystallized from ethanol/t-butyl methyl ether, to give the title compound as pale yellow crystals.

Melting point:  $194$  to  $195^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.19 (3H, s), 1.50-1.85 (5H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.44-2.60 (2H, m), 2.83 (1H, d,  $J = 17.2\text{Hz}$ ), 2.99 (1H, d,  $J=17.2\text{H}$ ), 3.35 (2H, bt,  $J = 14\text{H}$ ), 3.90 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.08 (2H, bs), 6.82 (1H, bs), 7.13 (1H, s), 7.35-7.50 (3H, m), 7.58 (2H, bs), 12.25 (1H, bs).

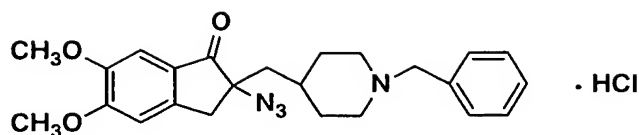
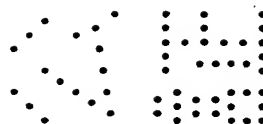
ESI-MS;  $m/z = 394$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0052]

Example 5 Synthesis of 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-azido-indanon)-2-yl]methylpiperidine hydrochloride

[0053]

[Chemical Formula 13]



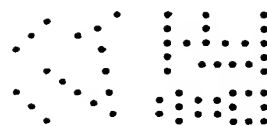
[0054]

In N,N-dimethylformamide (9 ml) was dissolved 0.30 g (0.65 mmol) of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-bromo-1-indanone)-2-yl]methylpiperidine obtained in Example 2, followed by adding acetic acid (3 ml) and a solution of 0.21 g (3.23 mmol) of sodium azide/water (6 ml). After stirring at 70°C for 3 hours, the mixture was cooled down to room temperature and an aqueous saturated sodium carbonate solution (50 ml) was added. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml x 2), dried (MgSO<sub>4</sub>), and then evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (methylene chloride/methanol system), to give 0.18 g (65%) of a free form of the title compound as a pale yellow oil.

It was converted into a hydrochloride by a conventional method and recrystallized from ethanol/t-butyl methyl ether, to give the title compound as pale yellow crystals.

Melting point: 153 to 154°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.64-1.74 (1H, s), 1.82-1.94 (2H, m), 1.97-2.24 (4H, m), 2.64-2.78 (2H, m), 3.01 (1H, d, J = 17.2Hz), 3.13 (1H, d, J = 17.2H), 3.40-3.56 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.20 (2H, dd, J = 13.2Hz, J = 19.6Hz), 6.82 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.40-7.47 (3H, m), 7.58-7.67 (2H, m).



ESI-MS;  $m/z = 421$  ( $M+H^+$ ).

[0055]

Hereinafter, pharmacological test examples for demonstrating usefulness of the compounds of the present invention as medicaments will be presented.

[0056]

In vitro acetylcholinesterase inhibitory effect

1) Method

Using rat brain homogenate as a source of acetylcholinesterase, esterase activity was assayed in accordance with the method of Ellman et al.<sup>1)</sup>. That is, acetylthiocholin as a substrate, a test compound and DTNB (5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid)) were added to mouse brain homogenate, and after incubation, the produced thiocholine was reacted with DTNB to produce a yellow product. This was measured as a change in absorbance at 412 nm to obtain acetylcholinesterase activity.

The acetylcholinesterase inhibiting activity of each test compound was obtained as 50% inhibition concentration ( $IC_{50}$ ).

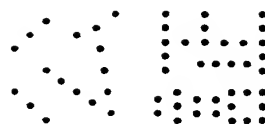
<sup>1)</sup>; Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M., (1961), Biochem. Pharmacol., 7, 88-95.

[0057]

2) Test Compounds

As the representative example of the compounds of the present invention, the compound of Example 1 was used after





dissolving it in physiological saline.

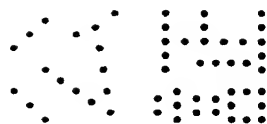
[0058]

### 3) Results

Experimental results are shown below.

Example	IC <sub>50</sub> (nM)
1	2.0
Donepezil Hydrochloride	6.7

From the above results, it is evident that the compound of the present invention has an excellent effect.



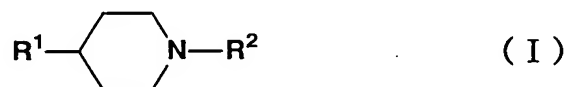
[Designation of the Document] Abstract

[Abstract]

[Subject] To provide a novel compound which is a medicament, specifically an acetylcholinesterase inhibitor, and further specifically an agent for preventing, treating or improving various types of senile dementia, cerebrovascular dementia or attention deficit hyperactivity disorder, various types of senile dementia, Alzheimer-type senile dementia etc.

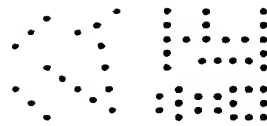
[Means for Solution] A 4-substituted piperidine compound (I) represented by the following formula:

[Chemical Formula 1]



(wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent substituents) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

[Selected Figure] None.



# Particulars of Applicant

Identification Number	[000000217]
1. Date of Changing	August 29, 1990
[Reasons of Changing]	New Registration
Address	6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo -ku, Tokyo
Name	Eisai Co., Ltd.

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1 9 9 9 年 9 月 1 日

出 願 番 号

Application Number:

平成 1 1 年 特 許 願 第 2 4 7 1 1 5 号

出 願 人

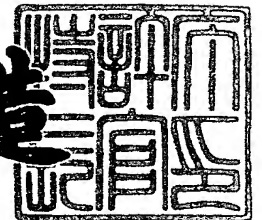
Applicant (s):

エーザイ株式会社

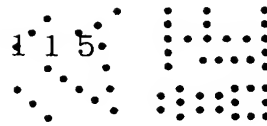
2 0 0 0 年 9 月 1 8 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 0 - 3 0 7 3 6 3 9



【書類名】 特許願

【整理番号】 EP99NC0901

【提出日】 平成11年 9月 1日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D211/32

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮 4 - 5 - 8 7

    【氏名】 飯村 洋一

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県筑波郡谷和原村絹の台 6 - 1 8 - 7

    【氏名】 小笹 貴史

【特許出願人】

    【識別番号】 000000217

    【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

    【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 004983

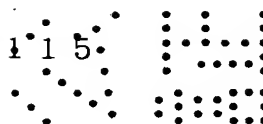
    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要



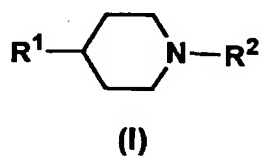
【書類名】 明細書

【発明の名称】 4-置換ピペリジン誘導体

【特許請求の範囲】

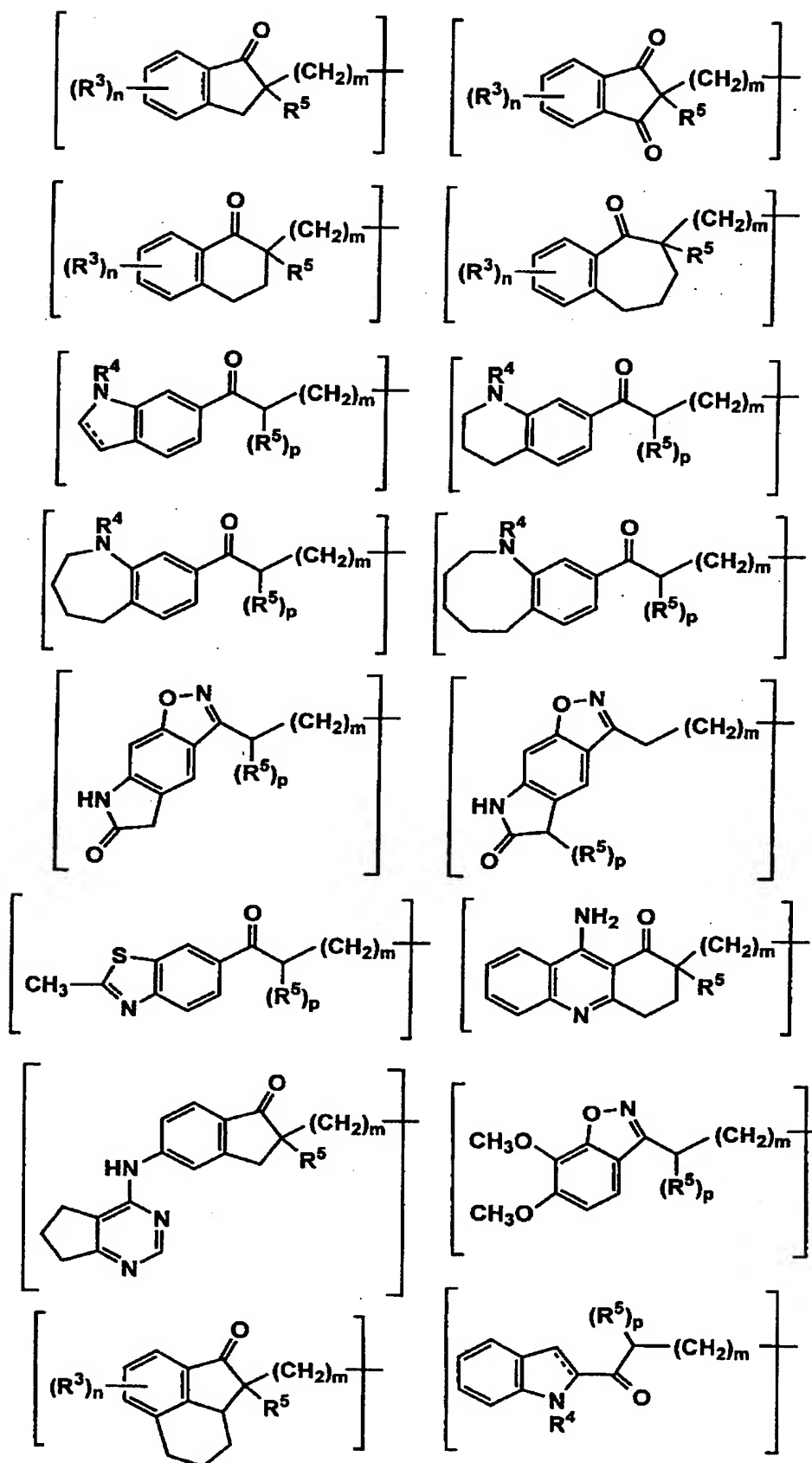
【請求項 1】 下記一般式で表される4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩。

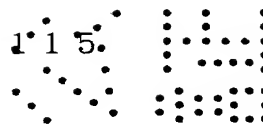
【化 1】



{式中、R<sup>1</sup>は下記置換基から選ばれた基を意味する。

【化 2】





[式中 $R^3$ は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。

$R^4$ は水素原子または低級アルキル基を意味する。

$R^5$ はハロゲン原子(ただしフッ素原子を除く)、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。

下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を意味する。

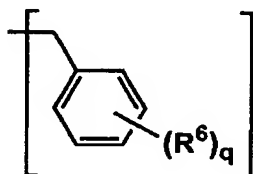
【化 3】

----

$m$ は0または1～6の整数を、 $p$ は1または2を、それぞれ意味する。]

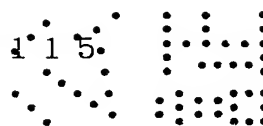
$R^2$ は低級シクロアルキルメチル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基または下記一般式で表される基

【化 4】



(式中 $R^6$ は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ





基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、低級アシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。さらに2つの $R^6$ で、脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい。)を意味する。

qは0または1～5の整数を意味する。}

【請求項2】 下記化合物から選ばれた一種である、請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩。

- (1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブromo-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (3) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (4) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (5) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (6) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (7) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (8) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (9) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (10) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]

]メチルピペリジン

(11) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

(12) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

(13) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン

(14) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2,2-ジクロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン

(15) 5,7-ジヒドロ-3-[1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン

(16) 5,7-ジヒドロ-3-[1,1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン

(17) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノン

(18) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2,2-ジクロロ-1-プロパノン

【請求項3】 請求項1または2記載の4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

【請求項4】 請求項1または2記載の4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤。

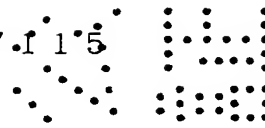
【請求項5】 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項4記載の予防・治療・改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として



、より具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害(ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disease)の予防・治療・改善剤として、各種老人性痴呆症としてさらに具体的にはアルツハイマー型老年痴呆の予防・治療・改善剤である有用な新規化合物に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆や脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害の治療法を確立することが渴望されている。

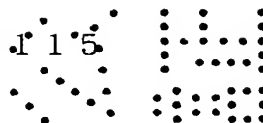
これらの疾患の治療薬の開発は種々の方法から研究されているが、有力な方向として、これらの疾患は脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際に臨床でも応用されている。代表的なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、塩酸ドネペジル [Donepezil Hydrochloride, 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩]、リバステイグミン [Rivastigmine, N-エチル-N-メチルカルバミン酸3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル]、メトリフォネート [Metrifonate, (2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)リン酸ジメチル]、塩酸タクリン [Tacrine Hydrochloride, 1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン]、臭化水素酸ガランタミン [Galantamine Hydrobromide]、ネオスチグミン [Neostigmine]、フィゾスチグミン [Physostigmine] などがある。

#### 【0003】

##### 【本発明が解決しようとする問題点】

しかしこれらの薬剤の中で、実際に臨床で使用されて疾患に対する薬理効果が確認され、しかも副作用や投与回数の観点からも十分な有用性が認められるのは塩酸ドネペジルのみであり、他のものは効果が十分でない、好ましくない副作用がある、1日の投与回数が多い、注射剤のみで経口投与不可など、何らかの欠点を有しており、塩酸ドネペジル以外には、ほとんど選択肢がないのが現状である。

#### 【0004】



上述のように塩酸ドネペジルは優れた薬剤であるが、さらに優れた効果を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤があれば、臨床における薬剤選択肢が広がり、より好ましいことは言うまでもない。

【0005】

【課題を解決するための手段】

そこで本発明者らは、より優れた効果を有し、かつ安全性もより高い薬剤を開発すべく、永年にわたって種々の化合物について鋭意研究を重ねてきた。

その結果、新規な4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩が所期の目的を達することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

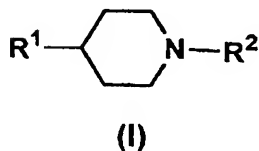
従って本発明の目的は、医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、より具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤として、各種老人性痴呆症としてさらに具体的にはアルツハイマー型老年痴呆の予防・治療・改善剤として有用な新規化合物、またその製造法を提供することにある。

【0007】

ここで、本発明にかかる4-置換ピペリジン誘導体(I)は、下記一般式(I)で表される。

【0008】

【化5】

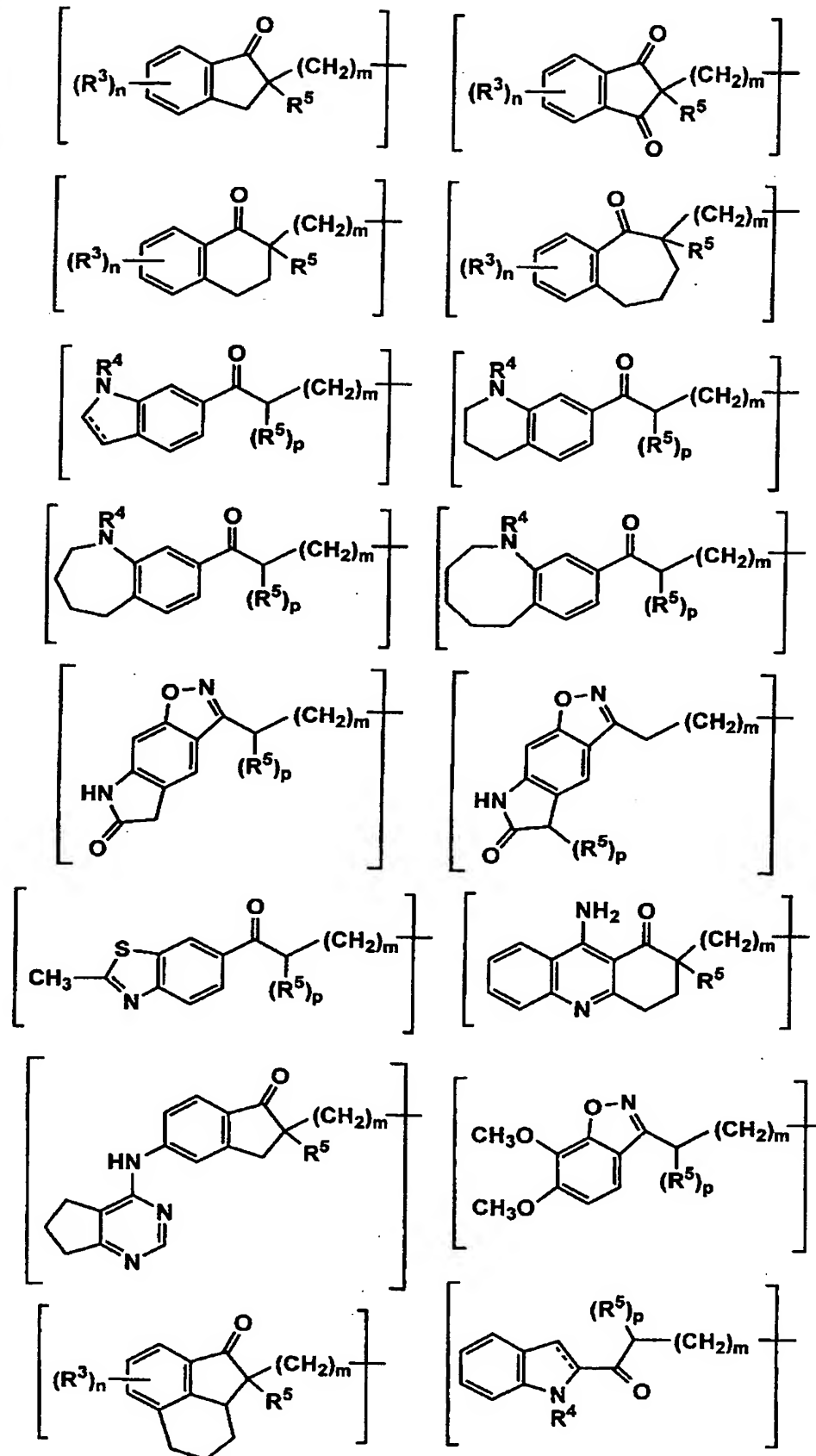
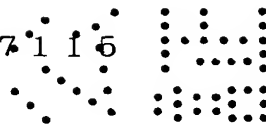


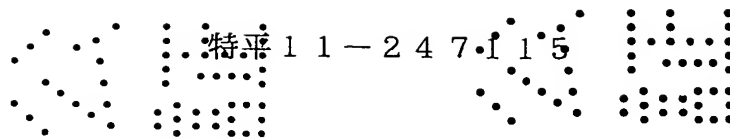
【0009】

式中、 $R^1$ は下記置換基から選ばれた基を意味する。

【0010】

【化6】





【0011】

(式中 $R^3$ は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。

$R^4$ は水素原子または低級アルキル基を意味する。

$R^5$ はハロゲン原子(ただしフッ素原子を除く)、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。 下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を意味する。

【0012】

【化7】

====

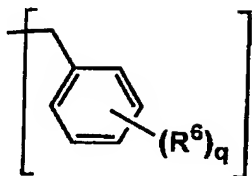
【0013】

mは0または1～6の整数を、pは1または2を、それぞれ意味する。)

$R^2$ は低級シクロアルキルメチル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基または下記一般式で表される基

【0014】

【化 8】



【0015】

(式中、 $R^6$ は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、低級アシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。さらに2つの $R^6$ で、脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい。

$q$ は0または1～5の整数を意味する。)

【0016】

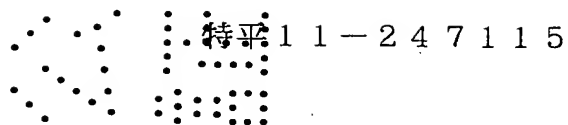
上記定義において、ハロゲン原子とは、具体的には例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味するが、 $R^5$ の定義において、フッ素原子は除かれる。

【0017】

低級アルキル基とは、炭素数1～6のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $i$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $i$ -ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基等の直鎖または分枝状アルキル基を挙げることができる。

【0018】

低級シクロアルキル基とは、炭素数3～8の環状アルキル基を意味し、具体的



には例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等を挙げることができる。

#### 【0019】

低級シクロアルキルメチル基とは、前記低級シクロアルキル基がメチル基に結合した基を意味し、具体的には例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等を挙げることができる。これらの中でもシクロヘキシルメチル基がより好ましい。

#### 【0020】

2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基(アセタール基)を意味し、具体的には例えば2,2-(エチレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル基]、2,2-(プロピレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキサン-2-イル)メチル基]、2,2-(ブチレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキセパン-2-イル)メチル基]等を挙げることができる。これらの中でも2,2-(エチレンジオキシ)エチル基がより好ましい。

#### 【0021】

低級アルコキシ基とは、上記低級アルキル基が酸素原子と結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖または分枝状アルコキシ基を挙げることができる。

#### 【0022】

低級アルコキシアルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基にさらに低級アルコキシ基が結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基等を挙げることができる。

#### 【0023】

アリールオキシ基とは、芳香族炭化水素から誘導される基が酸素原子と結合した基を意味し、具体的には例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基等を挙げるこ



とができる。

【0024】

アラルキルオキシ基とは、芳香族炭化水素から誘導される基が低級アルキル基と結合し、それがさらに酸素原子と結合した基を意味し、具体的には例えばベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等を挙げることができる。

【0025】

ハロゲン化低級アルキル基とは、上記低級アルキル基に1以上の同一または異なるハロゲン原子が結合した基を意味し、具体的には例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基等を挙げることができる。

【0026】

ヒドロキシ低級アルキル基とは、上記低級アルキル基に1以上の水酸基が結合した基を意味し、具体的には例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基等を挙げることができる。

【0027】

シアノ低級アルキル基とは、前記低級アルキル基に1以上のシアノ基が結合した基を意味し、具体的には例えばシアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基等を挙げることができる。

【0028】

ハロゲン化低級アルコキシ基とは、前記ハロゲン化低級アルキル基が酸素原子に結合した基を、ヒドロキシ低級アルコキシ基とは前記ヒドロキシ低級アルキル基が酸素原子に結合した基を、シアノ低級アルコキシ基とは、前記シアノ低級アルキル基が酸素原子に結合した基を、それぞれ意味する。

【0029】

低級アシル基とは、炭素数1～6の脂肪酸から誘導される直鎖または分枝状アシル基を意味し、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘ

キサノイル基等を挙げることができる。

【 0 0 3 0 】

置換されていてもよいアミノ基とは、窒素原子が低級アルキル基、低級アシル基、スルホン酸残基等で置換されていてもよいアミノ基を意味し環状のアミノ基も含まれる。具体的には例えばアミノ基( $-\text{NH}_2$ )、メチルアミノ基( $-\text{NHCH}_3$ )、ジメチルアミノ基 $[-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ 、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、アセタミド基( $\text{CH}_3\text{CONH}-$ )、プロピオンアミド基( $\text{C}_2\text{H}_5\text{CONH}-$ )、メタンスルホニルアミド基( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ )、エタンスルホニルアミド基( $\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}-$ )、トルエンスルホニルアミド基 $[\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CONH}-]$ 、N-メチルアセタミド基 $[\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)-]$ 等を挙げることができる。

【 0 0 3 1 】

置換されていてもよいカルバモイル基とは、窒素原子が低級アルキル基等で置換されていてもよいカルバモイル基を意味し、環状アミンのアミドから誘導される基も含まれる。具体的には例えばカルバモイル基( $-\text{CONH}_2$ )、N-メチルカルバモイル基( $-\text{CONHCH}_3$ )、N,N-ジメチルカルバモイル基 $[-\text{CON}(\text{CH}_3)_2]$ 、N-エチルカルバモイル基( $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$ )、N,N-ジエチルカルバモイル基 $[-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ 、N-メチル-N-エチルカルバモイル基 $[-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5]$ 、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等を挙げることができる。

【 0 0 3 2 】

低級チオアルコキシ基とは、前記低級アルキル基が硫黄原子に結合した基を意味し、具体的には例えばメチルチオ基( $-\text{SCH}_3$ )、エチルチオ基( $-\text{SC}_2\text{H}_5$ )等を挙げることができる。

【 0 0 3 3 】

さらに2つの $\text{R}^6$ で脂肪環を形成した具体例として例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等を、芳香環を形成した具体例として例えばベンゼン環等を、ヘテロ環を形成した具体例として例えばフラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒド

プロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ジオキソラン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等を、アルキレンジオキシ環を形成した具体例として例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等を、それぞれ挙げるができる。

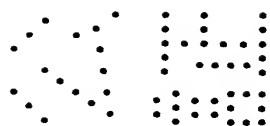
【 0 0 3 4 】

低級アルコキシカルボニル基とは、前記低級アルコキシ基がカルボニル基と結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基( $-COOCH_3$ )、エトキシカルボニル基( $-COOC_2H_5$ )等を挙げるができる。

【 0 0 3 5 】

4-置換ピペリジン誘導体(I)としてより具体的には、例えば以下の化合物を挙げるができるが、本発明はこれらに限定されない。

- (1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブromo-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (3) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (4) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (5) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (6) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (7) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (8) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (9) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン



特平 1 1 - 2 4 7 1 1 5

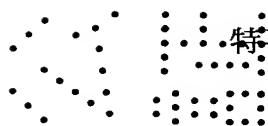
- (10) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (11) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (12) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (13) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン
- (14) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2,2-ジクロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン
- (15) 5,7-ジヒドロ-3-{1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン
- (16) 5,7-ジヒドロ-3-{1,1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン
- (17) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノン
- (18) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2,2-ジクロロ-1-プロパノン

#### 【0036】

なお本発明化合物においては、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに無水物以外にも、水和物として存在することもあるが限定されない。

#### 【0037】

また本発明における薬理学的に許容される塩とは、本発明化合物と付加塩を形成したものであれば限定されないが、具体的には例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの鉱酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩などの有機酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩を挙げることができる。これらの中でも塩酸塩、シ



ユウ酸塩がより好ましい。

【0038】

なお、本発明化合物の光学活性体が必要な場合には、以下のいずれかの方法によって得ることができる。

- (1) 光学活性な試薬を用い、不斉合成する。
- (2) ラセミ体を光学分割する。

【0039】

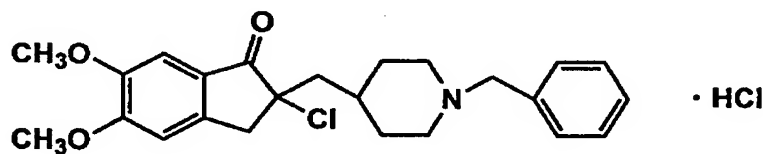
続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明化合物の製造法がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【0040】

実施例 1 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【0041】

【化9】



【0042】

以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

特開平1-79,151号公報の実施例4に従って得た1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g(0.66mmol)をテトラヒドロフラン(THF) 10mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.99ml(0.99mmol)を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、N-クロロコハク酸イミド 0.13g(0.97mmol)/THF(2ml)溶液とヘキサメチルホスホルアミド(HMPA) 0.5ml溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶

液50mlにて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.17g(62%)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点； 202-204℃.

<sup>1</sup>H-NMR(400Mz, CDCl<sub>3</sub>)； δ (ppm) 1.66-2.28(7H, m)、2.60-2.74(2H, m)、3.37-3.53(4H, m)、3.92(3H, s)、3.98(3H, s)、4.13(2H, dd, J=13.2Hz, J=25.2Hz)、6.80(1H, s)、7.19(1H, s)、7.42-7.47(3H, m)、7.58-7.65(2H, m)、12.42(1H, bs).

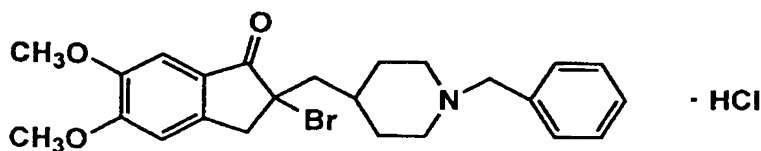
ESI-MS； m/z=414(M+H+).

【 0 0 4 3 】

実施例 2 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【 0 0 4 4 】

【 化 1 0 】



【 0 0 4 5 】

以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g(0.66mmol)をTHF 10mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.99ml(0.99mmol)を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、臭素 0.051ml(1.00mmol)/THF(2ml)溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、一晚攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽

和塩化ナトリウム水溶液(50ml)にて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.071g(24%)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点； 164-165℃.

<sup>1</sup>H-NMR(400Mz, CDCl<sub>3</sub>)； δ (ppm) 1.74(1H, dd, J=6.4Hz, J=14.8Hz)、1.89(1H, d, J=13.2Hz)、2.04-2.28(4H, m)、2.33(1H, d, J=14.8Hz)、2.65-2.80(2H, m)、3.42-3.68(4H, m)、3.92(3H, s)、3.98(3H, s)、4.13-4.26(2H, m)、6.81(1H, s)、7.22(1H, s)、7.45(3H, b s)、7.58-7.66(2H, m)、12.05(1H, bs).

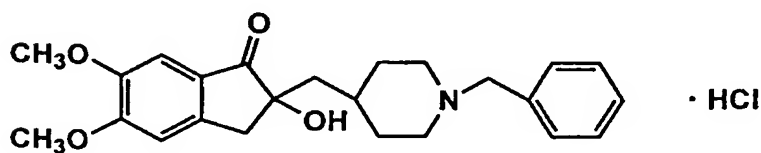
ESI-MS； m/z=458(M+H+).

【0046】

実施例3 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【0047】

【化11】



【0048】

以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g(0.66mmol)をTHF 10mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.99ml(0.99mmol)を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、(10-カンファースルホニル)オキサジリジン 0.22g(0.96mmol)/THF(2ml)溶液を注入した。-78℃から徐々に

室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(50ml)にて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.26g(定量的)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、ジエチルエーテルを用いて固化し、淡黄色アモルファス状の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400Mz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.56-2.20(7H, m)、2.58-2.74(2H, m)、3.06-3.50(5H, m)、3.89(3H, s)、3.97(3H, s)、4.14(2H, bs)、6.82(1H, s)、7.11(1H, s)、7.42(3H, bs)、7.60(2H, bs)、12.04(1H, bs)。

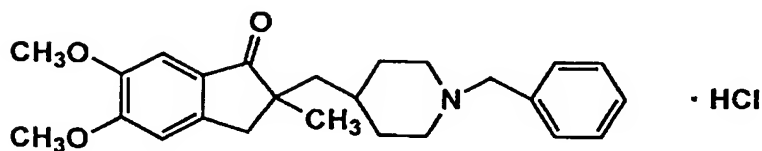
ESI-MS ; m/z=396(M+H<sup>+</sup>)。

【 0 0 4 9 】

実施例 4 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【 0 0 5 0 】

【 化 1 2 】



【 0 0 5 1 】

以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g(0.66mmol)をTHF 10mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.99ml(0.99mmol)を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、ヨードメタン 0.062ml(0.99mmol)を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和塩化



ナトリウム水溶液(50ml)にて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.16g(62%)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点 : 194-195℃.

<sup>1</sup>H-NMR(400Mz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.19(3H, s), 1.50-1.85(5H, m), 2.00-2.14(2H, m), 2.44-2.60(2H, m), 2.83(1H, d, J=17.2Hz), 2.99(1H, d, J=17.2H), 3.35(2H, bt, J=14H), 3.90(3H, s), 3.97(3H, s), 4.08(2H, bs), 6.82(1H, s), 7.13(1H, s), 7.35-7.50(3H, m), 7.58(2H, bs), 12.25(1H, bs).

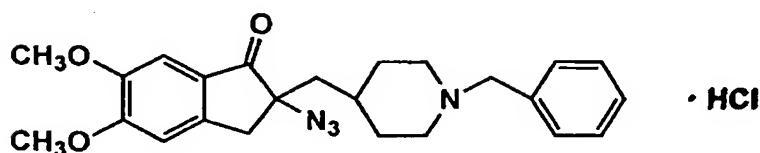
ESI-MS ; m/z=394(M+H+).

【 0 0 5 2 】

実施例 5 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【 0 0 5 3 】

【化 1 3】



【 0 0 5 4 】

実施例2で得た1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブromo-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.30g(0.65mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)に溶解し、酢酸(3ml)とアジ化ナトリウム 0.21g(3.23mmol)/水(6ml)溶液を加えた。70℃にて3時間攪拌後、室温まで冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(50ml×2)にて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化

化合物の遊離体 0.18g(65%)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点：153-154℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.64-1.74(1H, s)、1.82-1.94(2H, m)、1.97-2.24(4H, m)、2.64-2.78(2H, m)、3.01(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ )、3.13(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ )、3.40-3.56(2H, m)、3.91(3H, s)、3.98(3H, s)、4.20(2H, dd,  $J=13.2\text{Hz}$ ,  $J=19.6\text{Hz}$ )、6.82(1H, s)、7.16(1H, s)、7.40-7.47(3H, m)、7.58-7.67(2H, m).

ESI-MS ;  $m/z=421(\text{M}+\text{H}^+)$ .

【0055】

最後に本発明化合物の医薬としての有用性を示すため、以下に薬理実験例を掲げる。

【0056】

#### In vitroアセチルコリンエステラーゼ阻害作用

##### 1) 方法

アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法<sup>1)</sup>に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNB[5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)]を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

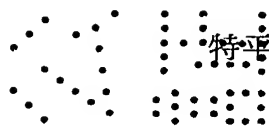
各被験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50%阻害濃度( $\text{IC}_{50}$ )として求めた。

1); Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M., (1961), *Biochem. Pharmacol.*, 7, 88~95.

【0057】

##### 2) 被験化合物

本発明化合物の代表例として、実施例1の化合物を生理食塩水に溶解して用いた。



特許 11-247115

【0058】

3) 結果

以下に実験結果を示す。

実施例	IC <sub>50</sub> (nM)
1	2.0
塩酸トネペジル	6.7

上記結果から、本発明化合物が有する優れた効果が明らかである。

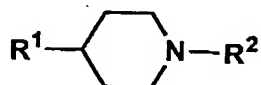
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、さらに具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害、各種老人性痴呆症、アルツハイマー型老年痴呆等の予防・治療・改善剤である新規化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式で表される4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理的に許容される塩。

【化 1】



(I)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は置換基を意味する。)

【選択図】 なし

特平 11-247115

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000217]

1. 変更年月日 1990年 8月29日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
氏 名 エーザイ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**